

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-500660

(P2002-500660A)

(43) 公表日 平成14年1月8日 (2002.1.8)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/727

A 6 1 K 31/727

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/00

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平11-500310
(86) (22) 出願日 平成10年5月25日 (1998.5.25)
(85) 翻訳文提出日 平成11年11月26日 (1999.11.26)
(86) 国際出願番号 P C T / F R 9 8 / 0 1 0 3 4
(87) 国際公開番号 W O 9 8 / 5 3 8 3 3
(87) 国際公開日 平成10年12月3日 (1998.12.3)
(31) 優先権主張番号 9 7 / 0 6 5 5 0
(32) 優先日 平成9年5月28日 (1997.5.28)
(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 ローネー・プーラン・ロレ・ソシエテ・アノ
ニム
フランス・エフー92160アントニイ・アベ
ニユーレイモンド アロン20
(72) 発明者 ステュツツマン, ジヤン・マリー
フランス・エフー94440ビルクレスネ・リ
ュドラルシユ9
(72) 発明者 ユザン, アンドレ
フランス・エフー75116パリ・アベニユー
ピクトルユゴ-35
(74) 代理人 弁理士 小田島 平吉 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 中枢神経系損傷の予防及び処置のための低分子量ヘパリンの使用

(57) 【要約】

本発明は中枢神経系損傷、特定的には脊椎、頭蓋又は頭蓋脊椎損傷の予防及び処置のための低分子量ヘパリンの使用に関する。

【特許請求の範囲】

1. 中枢神経系の損傷の予防及び処置のための薬剤の製造のための低分子量ヘパリンの使用。
2. 脊椎損傷の予防及び処置のための請求の範囲第1項に記載の使用。
3. 頭蓋損傷の予防及び処置のための請求の範囲第1項に記載の使用。
4. 頭蓋脊椎損傷の予防及び処置のための請求の範囲第1項に記載の使用。
5. 低分子量ヘパリンが1000～10,000ダルトンの平均分子量を有する請求の範囲第1項に記載の使用。
6. 低分子量ヘパリンが1500～6000ダルトンの平均分子量を有する請求の範囲第1項に記載の使用。
7. 低分子量ヘパリンが4000～5000ダルトンの平均分子量を有する請求の範囲第1項に記載の使用。
8. 低分子量ヘパリンがその末端の1つに2-オースルホ-4-エノピラノスロン酸を有するオリゴ糖から成る請求の範囲第1～4項の1つに記載の使用。
9. 低分子量ヘパリンが塩基を用いるヘパリンエステルの解重合により得られる請求の範囲第1～5項の1つに記載の使用。
10. 低分子量ヘパリンがエノキサパリン (INN) である請求の範囲第1～7項の1つに記載の使用。
11. 低分子量ヘパリンがナドロパリン (INN) である請求の範囲第1～7項の1つに記載の使用。
12. 低分子量ヘパリンがパルナパリン (INN) である請求の範囲第1～7項の1つに記載の使用。
13. 低分子量ヘパリンがレビパリン (INN) である請求の範囲第1～7項の1つに記載の使用。
14. 低分子量ヘパリンがダルテパリン (INN) である請求の範囲第1～7項の1つに記載の使用。
15. 低分子量ヘパリンがチンザパリン (INN) である請求の範囲第1～7項の1つに記載の使用。

16. 低分子量ヘパリンがダナパロイド (INN) である請求の範囲第1～7項の1つに記載の使用。

17. 低分子量ヘパリンがアルデパリン (INN) である請求の範囲第1～7項の1つに記載の使用。

18. 低分子量ヘパリンがセルトパリン (INN) である請求の範囲第1～7項の1つに記載の使用。

19. 低分子量ヘパリンがCY222である請求の範囲第1～7項の1つに記載の使用。

20. 低分子量ヘパリンがSR90107/ORG31540である請求の範囲第1～7項の1つに記載の使用。

【発明の詳細な説明】

中枢神経系損傷の予防及び処置のための低一分子量ヘパリンの使用

本発明は中枢神経系の損傷（t r a u m a）そして特定のには脊椎、頭蓋又は頭蓋脊椎損傷の予防及び処置のための低一分子量ヘパリンの使用に関する。

本発明はまた中枢神経系の損傷そして特定のには脊椎、頭蓋又は頭蓋脊椎損傷の予防及び処置のための薬剤の製造のための低一分子量ヘパリンの使用に関する。

標準的ヘパリンは牛、羊及び豚の腸粘膜から単離される12,000～15,000ダルトンの平均分子量を有する硫酸化多糖である。ヘパリンは臨床的には血栓塞栓障害の予防及び処置のために用いられるが、出血を引き起こすことがある。

過去10年をかけて、ヘパリンは、出血を引き起こすという欠点をもう示さないか又はその程度がもっと低く、標準的ヘパリンの場合の1日当たり2～3回の注射の代わりに今や1日当たり1回の注射しか必要でない低一分子量ヘパリンに徐々に置き換えられてきた。これらの低一分子量ヘパリンは特にヘパリンの分別、制御された解重合又は化学的合成により製造される。それは2より大きい抗-X a 活性／抗-I I a 活性比を有する。

今回、低一分子量ヘパリンが中枢神経系の損傷そして特定のには脊椎、頭蓋又は頭蓋脊椎の損傷のサイズを減少させることが見いだされた。

中枢神経系の損傷（S N C 損傷又は神経損傷）は脳の損傷（脳損傷（c e r e b r a l t r a u m a））及び脊髄の損傷（髄質損傷）に関連する。それらは中枢神経系のレベルにおけるショックの結果であり（自動車、オートバイ、スキー又は水泳プール事故など）、多くの場合に骨折を伴うが必ずではない。これらの損傷の結果はてんかん、意識の障害、運動の問題、記憶喪失、攻撃性及び精神感情欠損（p s y c h o a f f e c t i v e d e f i c i e n c y）などの精神障害である。

本発明に従えば、1000～10,000ダルトン、特に1500～6000ダルトン、そして特に4000～5000ダルトンの平均分子量を有する低一分

子量ヘパリンが好適に用いられる。

それはヘパリンから種々の方法により：

ー溶剤を用いる分別 (FR 2, 440, 376、US 4, 692, 435)
、
ーアニオン性樹脂上における分別 (FR 2, 453, 875)、
ーゲル濾過 (BARROWCLIFFE, Thromb. Res. 12, 27-36 (1977)、
ーアフィニティークロマトグラフィー (US 4, 401, 758)、
ー化学的試薬を用いて制御された解重合：亜硝酸 (EP 14184、EP 37319、EP 76279、EP 623629 FR 2, 503, 714、US 4, 804, 652；WO 813276)、ヘパリンエステルからのβ-脱離 (EP 40144、US 5, 389, 618)、過ヨウ素酸塩 (EP 287477)、水素化ホウ素ナトリウム (EP 347588、EP 380943)、アスコルビン酸 (US 4, 533, 549)；過酸化水素 (US 4, 629, 699、US 4, 791, 195)、ヘパリンの第4級アンモニウム塩

からの第4級水酸化アンモニウム (US 4, 981, 955)、アルカリ金属水酸化物 (EP 380943、EP 347588) 又は酵素的経路により (EP 64452、US 4, 396, 762、EP 244235、EP 244236；US 4, 826, 827；US 3, 766, 167)；照射を用いて (EP 269981) 製造することができる。

いくつかは化学合成によっても製造することができる (US 4, 801, 583、US 4, 818, 816、EP 165134、EP 84999、FR 2, 535, 306)。

これらの低分子量ヘパリンの中でさらに特定的には、RHONE-POULENC RORERにより販売されているエノキサパリン (enoxaparin) (INN)、SANOFIにより販売されているナドロパリン (nadroparin) (INN)、OPOCRIN-ALFAにより販売されているパル

ナパリン (parnaparin) (INN)、KNOLLにより販売されているレビパリン (reviparin) (INN)、KABI PHARMACIAにより販売されているダルテパリン (dalteparin) (INN)、NOVONORDISKにより販売されているチンザパリン (tinzaparin) (INN)、ORGANONにより販売されているダナパロイド (danaparoid) (INN)、WYETH AYERSTにより開発されたアルデパリン (ardeparin) (INN)、SANDOZにより販売されているセルトパリン (certoparin) (INN) ならびに研究中の製品、例えば SANOFI-CHOAYからのCY222 (Thromb. Haemostasis, 58 (1), 5

53 (1987))、SANOFI-ORGANONからのSR90107/ORG31540 (Thrombosis and Haemostasis, 74, 1468-1473 (1995)) を挙げることができる。

好ましくは低分子量ヘパリンはその末端の1つに2-O-スルホ-4-エノピラノスロン酸 (2-O-sulpho-4-enopyranosuronic acid) を有するオリゴ糖から成る。

特に有利な低分子量ヘパリンは水酸化ナトリウムなどの塩基を用いるヘパリンエステルの解重合により得られる。

中枢神経系の損傷への低分子量ヘパリンの効果は、ラットにおいて以下の方法に従って誘発される損傷につき示される：280～300gの体重の雄のSprague-Dawleyラット (Charles River France) (標準群のための13匹及び処置群のための13匹) をN₂O/O₂ (70/30) 混合物中のハロタン (halothane) (1.5%) を用いて麻酔し、定位枠内に置いた。頭外被を切開し、歯付きドリル (toothed drill) を用いて右壁皮質 (right parietal cortex) のレベルで穴を作る (座標：耳間線 (interaural line) の3.5mm前、6mm上)。3mmの内径を有するポリエチレンチューブを硬膜上に置き、歯科用セメントを用いて頭蓋腔内に固定し、電磁弁 (Danfoss Evsi

24 v、15 W) に接続する。硬膜を無傷に保つ。弁をHPLCポンプ (Waters 590) に接続する。系に無菌水を満たし、ポンプが3.8~4バールの圧力に達したら弁を短時間 (20ミリ秒) 開くことにより中度 (1.6~1.8バール) の液体衝撃を

誘発する。次いでチューブを引き取り、切開を縫合し、動物を26~28℃に温められた室内の彼らのケージに戻す。

食塩水 (0.9% NaCl) 中に溶解された低分子量ヘパリンを以下の方法で投与する：

外傷 (lesion) から2時間後：0.5 mg/kg/5 ml 静脈内ボラス、

外傷から2時間15分後：1 mg/kg/5 ml 皮下、

外傷から6時間後：1 mg/kg/5 ml 皮下、

外傷から24時間後：1 mg/kg/5 ml 皮下及び

外傷から30時間後：1 mg/kg/5 ml 皮下。

標準群には同じ条件下で5 ml/kgの食塩水 (0.9% NaCl) を投与する。

損傷から1週間の後に動物を犠牲にし、損傷のサイズを組織学的に評価する。冠状切片 (coronal sections) をヘマトキシリン/エオシン混合物を用いて染色し、損傷の表面積を画像分析器を用いて測定する。

この試験において、低分子量ヘパリンは脳損傷のサイズを少なくとも40%減少させる。

エノキサパリン (LOVENOX[®]) は脳損傷のサイズを50%減少させる。

薬剤は低分子量ヘパリンの塩 (好ましくはナトリウム又はカルシウム) を組成物の形態で含み、組成物中でそれは不活性もしくは生理学的に活性であることができる他のいずれかの製薬学的に適合性の製品と組み合わせられている。本発明の薬剤は静脈内、皮下、経口的、直腸内、局

所的又は肺 (吸入) 経路により用いることができる。

静脈内もしくは皮下投与のための無菌組成物は一般に水溶液である。これらの組成物は助剤、特に湿潤剤、等張化剤、乳化剤、分散剤及び安定剤も含有することができる。滅菌はいくつかの方法で、例えば滅菌濾過により、組成物中に滅菌剤を導入することにより、照射により行うことができる。使用時に無菌水又は他のいずれかの注射可能な無菌媒体中に溶解することができる無菌の固体組成物の形態でそれを製造することもできる。

経口的投与のための固体組成物として錠剤、丸薬、散剤（ゼラチンカプセル、カシエ）又は顆粒剤を用いることができる。これらの組成物の場合、活性成分は1種もしくはそれより多い不活性希釈剤、例えば澱粉、セルロース、スクロース、ラクトース又はシリカとアルゴン流中で混合される。これらの組成物は希釈剤以外の物質、例えばステアリン酸マグネシウム又はタルクなどの1種もしくはそれより多い滑沢剤、経口的吸収を促進する薬剤、着色剤、コーティング（糖衣錠）あるいは皮膜も含むことができる。

経口的投与のための液体組成物として、水、エタノール、グリセロール、植物油又はパラフィン油などの不活性希釈剤を含有する製薬学的に許容され得る溶液、懸濁剤、乳剤、シロップ及びエリキシルを用いることができる。これらの組成物は希釈剤以外の物質、例えば湿潤剤、甘味料、増粘剤、風味料又は安定剤を含むことができる。

直腸内投与のための組成物は、活性成分の他に賦形剤、例えばココアバター、半合成グリセリド又はポリエチレングリコールを含有する座薬又はレクタルカプセルである。

局所的投与のための組成物は例えばクリーム、ローション、洗眼薬、うがい薬、点鼻剤又はエアロゾル剤であることができる。

投薬量は所望の効果、処置の持続時間及び用いられる投与経路に依存し；それは一般に皮下経路により1日当たり1kgにつき0.2mg～4mg、すなわち成人に対し1日当たり14～280mgである。

一般に医師が年齢、体重及び処置されるべき患者に特異的な他の因子に従って適した投薬量を決定するであろう。

本発明はまた、有効量の低一分子量ヘパリンの投与を含む、人間における中枢神経系の損傷そして特定のには脊椎、頭蓋又は頭蓋脊椎の損傷の予防もしくは処置のための方法に関する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. nat. Application No.

PCT/FR 98/01034

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K31/715		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 287 477 A (SANOFI) 19 October 1988 cited in the application see claims 1-17 see page 2, line 4 - line 10	1-20
Y	DATABASE EMBASE ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL AN: 96369501. A. GORIO ET AL: "Glycosaminoglycans in nerve injury: II. Effects on transganglionic degeneration and on the expression of neurotropic factors" XP002056977 & Journal of Neuroscience Research, (1996) 46/5 (572-580) see abstract	1-20
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not at conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "B" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 4 September 1998		Date of mailing of the international search report 11/09/1998
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5810 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 upo rd, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Siatou, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/01034

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DATABASE EMBASE ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL AN: 91335195, F. P. ECKENSTEIN ET AL: "Acidic and basic fibroblast growth factors in the nervous system: Distribution and differential alteration of levels after injury of central versus peripheral nerve" XP002056978 & J. Neurosci., (1991) 11/2 (412-419) see abstract</p>	1-20
Y	<p>EP 0 582 330 A (CRINOS INDUSTRIA FARMACOBIOLOGICA S.P.A.) 9 February 1994 see claims 1-6, 8, 9, 14, 15, 32-34</p>	1-20
A	<p>GREEN D ET AL: "PREVENTION OF THROMBOEMBOLISM AFTER SPINAL CORD INJURY USING LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN" ANNALS OF INTERNAL MEDICINE, vol. 113, no. 8, 15 October 1990, pages 571-574, XP002053400 see abstract</p>	1-20
A	<p>KAY R ET AL: "LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN FOR THE TREATMENT OF ACUTE ISCHEMIC STROKE" THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol. 333, no. 24, 14 December 1995, pages 1588-1593, XP002053401 see abstract</p>	1-20
A	<p>EP 0 101 141 A (HEPAR INDUSTRIES INC.) 22 February 1984 see the whole document</p>	1-20
A	<p>WO 92 11294 A (FIDIA S.P.A.) 9 July 1992 see claims 1-36</p>	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter. nal Application No

PCT/FR 98/01034

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 287477 A	19-10-1988	FR 2614026 A	21-10-1988
		AT 113611 T	15-11-1994
		AU 601566 B	13-09-1990
		AD 1466388 A	20-10-1988
		CA 1327968 A	22-03-1994
		DE 3851973 D	08-12-1994
		DE 3851973 T	08-06-1995
		DK 210388 A	17-10-1988
		FI 881783 A, B	17-10-1988
		IE 64884 B	20-09-1995
		JP 63278901 A	16-11-1988
		PT 87261 B	31-08-1992
		US 4990502 A	05-02-1991
		ZA 8802662 A	14-10-1988
EP 582330 A	09-02-1994	IT 1264530 B	02-10-1996
		CA 2100197 A	01-02-1994
		JP 6157322 A	03-06-1994
		US 5605891 A	25-02-1997
EP 101141 A	22-02-1984	AR 231644 A	31-01-1985
		AU 1033183 A	26-01-1984
		CA 1195322 A	15-10-1985
		DK 325583 A	20-01-1984
		JP 1764495 C	28-05-1993
		JP 4042401 B	13-07-1992
WO 9211294 A	09-07-1992	JP 59020302 A	02-02-1984
		IT 1243300 B	26-05-1994
		AU 658594 B	27-04-1995
		AU 9096491 A	22-07-1992
		CA 2075970 A	21-06-1992
		CN 1062537 A	08-07-1992
		EP 0516792 A	09-12-1992
		FI 923762 A	20-08-1992
		JP 5504785 I	22-07-1993
		PT 99898 A	31-12-1992

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU

(72)発明者 パール, フロランス
フランス・エフー75004パリ・リュドラベ
マリア5・シエムシユーカロビ